ITEM 198 : BIOTHERAPIES – THERAPIES CIBLEES

BIOTHERAPIE MOLECULAIRE

Ac monoclonaux

= Ig dirigées contre un même épitope, utilisé à des fins thérapeutiques, libre ou conjugué à des molécules cytotoxiques
- Production : chez la **souris** (Ac murins -momab), manipulés génétiquement pour être **chimériques** (-ximab) ou humanisés (-zumab) ou directement d'origine humaine (-mumab)
- Mécanisme :
  . **Effet antitumoral direct pro-apoptotique**
  . **Lyse de la cellule ciblée** : **activation du complément** et formation du **complexe d'attaque membranaire**
  . **Cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac (ADCC)** : via les **récepteurs aux Ig** (Fc récepteurs) des **cellules NK** ou des **macrophages**
  . **Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps**

Ac anti-CD20	**Rituximab** Mabthera®		= IgG1 chimérique dirigée contre l'Ag CD20 exprimé par les lymphocytes B matures normaux et tumoraux - Indication : - **Lymphomes B, leucémies lymphoïdes chroniques** - Pathologie auto-immune : **AHAI, PTI, polyarthrite rhumatoïde**…
		EI	- **Syndrome de relargage cytokinique** lors de la 1ère perfusion : pseudo-allergie avec **fièvre, frissons, urticaire, hypotension, éruptions cutanées, dyspnée** → Prévention : **antihistaminique, corticothérapie, paracétamol**, administration lente - **Toxicité hématologique** (modérée) - **Infections, hypogammaglobulinémie, risque de réactivation virale**
Ac anti-CD52	**Alemtuzumab** Campath®		= IgG1 humanisée dirigée contre la **glycoprotéine CD52** exprimée à la surface des **lymphocytes B et T,** des **monocytes** et des **macrophages** : IV ou SC 3 fois/semaine - Indication : - **LLC résistante aux chimiothérapies ou avec délétion 17p** - **Sclérose en plaque** - EI : - **Syndrome de relargage cytokinique** lors de la 1ère perfusion - **Toxicité hématologique** avec **risque d'infection opportuniste**
Ac anti-HER2	**Trastuzumab** Herceptin®		= IgG1 humanisée dirigée contre **l'Ag HER2/Neu**, correspondant au récepteur Erb-B2 exprimé dans certains cancers du sein - Indication : cancer du sein surexprimant HER2, en association avec chimiothérapie
Ac anti-VEGF	**Bevacizumab** Avastin®		= IgG2 dirigé contre le VEGF, agissant sur l'angiogenèse tumorale, avec une action sur les lymphocytes T régulateurs du microenvironnement tumoral - Indication : - Cancer métastatique : **rein, ovaire, colon, poumon, glioblastome** - Anti-angiogénique dans la **DMLA**
Ac anti-TNFα	= Inactivation du TNFα, impliqué dans de nombreuses maladies inflammatoires : **polyarthrite rhumatoïde**, **spondylarthrite ankylosante**, **maladie de Crohn**, **arthrite psoriasique**, **psoriasis**…		
	Etanercept Embrel®		= Protéine recombinante de fusion, composée de la **partie soluble du récepteur de type II au TNFα** et des **domaines constants de chaîne lourde d'IgG1 humaine**
	Infliximab Remicade®		= Ac monoclonal anti-TNFα chimérique, composé d'une partie murine reconnaissant le TNFα et d'une IgG1 humaine
	Autres		- **Certolizumab** (Cimzia®) - **Golimumab** (Simponi®)
Ac agissant sur des fonctions d'inhibition immunitaire	= *Checkpoint inhibitor* : restauration de l'efficacité antitumorale du système immunitaire par blocage des signaux inhibiteurs CTLA-4 ou de la voie PD-1/PD-L1, exprimé fortement par les cellules du microenvironnement tumoral **Complications communes :** pathologies auto-immunes		
	Ac anti-CTLA-4		- **Ipilumumab** (Yervoy®) : mélanome, cancer du poumon
	Ac anti-PD1 et anti-PDL1		- **Nivolumumab** : IgG4 humain anti-PD1 - **Pembrolizumab** : IgG4 humanisé anti-PD1 - Indication : mélanome, cancer du poumon, lymphome de Hodgkin

Ac		**CTLA4 Ig**	= **Blocage des lymphocytes T effecteurs** : indication en pathologie inflammatoire chronique et auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, polyarthrite juvénile, lupus) - **Abatacept** : protéine de fusion humanisée CTLA-4 couplée à une IgG
	Ac conjugués	= **Immuno-conjugués** : transporteur délivrant de façon ciblée des molécules toxiques aux cellules tumorales (radio-isotope, toxines ou molécules cytotoxiques) - Radio-immuno-conjugué anti-CD20 : **tositumomab + iode-131** - Conjugué à un cytotoxique : - **Anti-CD33** (LAM) : **gemtuzumab + ozogamicine** - **Anti-CD30** (lymphome) : **brentuximab + vedotine**	
Cytokine/interféron	**G-CSF**	= Facteur de croissance hématopoïétique **: G-CSF recombinant humain** (Neupogen) - Indication : . ↘ phase d'aplasie chez les patients traités par chimiothérapie pour hémopathie maligne . Recrutement de cellules souches hématopoïétiques avant autogreffe ou allogreffe	
	IL-2	= **Cytokine majeure de l'activation des lymphocytes T** - Indication : . A forte dose en cancérologie : mélanome malin, cancer du rein métastatique . A faible dose (effet tolérogène) : pathologie auto-immune (vascularite), contrôle de la maladie du greffon vs hôte après allogreffe	
	Interféron α	= Inhibition de la réplication virale, inhibition de la prolifération cellulaire, favorise l'activité immunomodulatrice des macrophages, augmente la cytotoxicité spécifique des lymphocytes T - Indication : cancer du rein, leucémie à tricholeucocytes, lymphomes malins non hodgkiniens, lymphome T cutané, mélanome malin	
Autres	**Inhibiteur de tyrosine kinase**	- **Imatinib** : inhibition de l'activité tyrosine-kinase liée à la translocation (9;22) dans la LMC - Autres inhibiteurs de tyrosines kinases : LMC résistante à l'imatinib, autres pathologies tumorales associées à une activité tyrosine-kinase anormale (tumeur stromale gastro-intestinale…)	
	Inhibiteur des voies MAP-kinases et de BRAF	= Voie MAPK/ERK, cascade de protéines permettant la communication intracellulaire (dont les proto-oncogènes RAS, RAF…), dont l'activation induit un signal mitotique important pour la cellule - **Proto-oncogène K-RAS** : - 60% des cancers du **pancréas** - 30% des cancers **colorectaux** - 20% des cancers **broncho-pulmonaires** - 15% des ADK de **l'endomètre** et **de l'ovaire** - **Proto-oncogène B-RAF** : - **Leucémie à tricholeucocytes** (quasi-systématique) - 80% des **mélanomes** et **cancers colorectaux** - 50% des **histiocytoses langerhansiennes**	
		Inhibiteur de RAS	- **RAS-farnésyl transférase**
		Inhibiteur de BRAF	- **Sorafénib** (Nexavar®) : cancer du poumon primitif, cancer rénal - **Vémurafénib** : mélanomes avancés

THERAPIE GENIQUE

Thérapie génique = modification génétique des cellules d'un patient avec des acides nucléiques (ADN ou ARN) afin de soigner ou prévenir des maladies : apport d'un gène fonctionnel remplaçant un gène défectueux, gène à action thérapeutique, ARN de régulation de l'expression d'un gène altéré…
- Vecteur : **viral, liposome**

Exemples	Cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées	= **Capacité de prolifération et de différenciation des cellules souches hématopoïétiques**, permettant de reconstituer l'ensemble du système immunitaire : intérêt majeur en thérapie génique - Injection de cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées, portant un gène déficitaire, dans le traitement de **maladies monogéniques**
	Modification génique des lymphocytes T	= Combine le transfert adoptif de lymphocytes T et le ciblage antigénique par anticorps : récepteur artificiel CAR combinant la spécificité antigénique d'un anticorps à la fonction effectrice des cellules T - Utilisation en thérapie ciblée, notamment antitumorale, pour le traitement des hémopathies (leucémie aiguë, LLC, lymphome non hodgkinien…) et des cancers solides

BIOTHERAPIE CELLULAIRE

Cellules souches	**Cellules souches embryonnaires et induites**	Cellules souche : capacité d'auto-renouvellement et de différenciation - **Pluripotente** : permettant de reconstituer un organisme dans son ensemble - **Totipotente** : permettant de reconstituer un organe dans son ensemble - **Multipotente** : permettant de reconstituer un tissu dans son ensemble	
		Origine	- **Cellule souche embryonnaire** : cellules embryonnaire pluripotente, pouvant être différenciée en cellules neuronales, cardiomyocytes, cellules cutanées… - **Cellule souche pluripotente induite (iPSC)** : cellule somatique adulte reprogrammée en cellules pluripotentes par introduction de 4 facteurs de transcription (oct4, sox2, kfl4, c-myc)
	Cellules souches hématopoïétiques	= Fraction des cellules exprimant l'**Ag CD34**, représentant 1 à 3% des cellules de la moelle osseuse - Présente principalement dans la **moelle osseuse** et le **sang de cordon** - Retrouvée en très faible concentration dans le sang périphérique, augmenté par facteur de croissance G-CSF ± chimiothérapie : **cellules souches mobilisées** - Nécessite un conditionnement pré-greffe : induction d'une aplasie profonde	
		Greffe autologue	= A partir des **cellules souches hématopoïétiques du patient** - Principalement dans les lymphomes (de Hodgkin ou non hodgkinien) ou le myélome multiple
		Greffe allogénique	= A partir d'un **donneur, apparenté ou non apparenté** (sur fichier international de donneurs volontaires) - Principalement dans les leucémies aiguës, plus rarement dans les lymphomes agressifs ou de Hodgkin avancés - Risque de maladie du greffon contre l'hôte (GVH) : allo-réactivation de lymphocytes T provenant du greffon contre les cellules de l'hôte, par reconnaissance d'allo-antigènes mineurs
	Cellules souches mésenchymateuses	= **Cellules multipotentes capables de se différencier en cellules cartilagineuses** (chondrocytes), **osseuses** (ostéoblastes), **graisseuses** (adipocytes) ou **musculaires lisses** - Présentes dans la moelle osseuse, les tissus adipeux, la gelée de Wharton et la pulpe dentaire - Transplantation possible d'un patient à l'autre sans risque de rejet immunitaire - Intérêt : reconstitution de tissu, action immunomodulatrice (production de TGF-β et VEGF)	
Lymphocytes T	**Lymphocytes infiltrant les tumeurs**	= Injection de **lymphocytes T autologue infiltrant les tumeurs (TIL)**, présent dans le micro-environnement tumoral, afin d'augmenter la réponse antitumorale - Recueil des lymphocytes T au sein des tumeurs pour mise en culture *in vitro*, en présence de fortes doses d'IL-2, amplifiés pendant plusieurs jours - Transfert des lymphocytes aux patients, en présence d'IL2	
	Infusion de lymphocytes de donneur	= Injection de **lymphocytes T allogénique de donneur** (DLI) en traitement de rechutes leucémiques ou tumorales après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques - Risque de maladie du greffon contre l'hôte	
	Lymphocytes T régulateurs	= Induction de **tolérance immunitaire par purification des lymphocytes T régulateurs**, amplification *in vitro* et réinjection - Intérêt : maladie du greffon contre l'hôte, maladie auto-immune sévère, greffe d'organe	
Autres	**Cellules NK**	- Isolement et mise en culture de cellules NK, d'origine sanguine, du patient (NK autologue) ou de donneur (NK allogénique, plus efficace), ou produit à partir de sang placentaire ou de dérivées de cellules iPSC - Utilisation principalement en traitement antitumorale	
	Cellules dendritiques	= Cellules de présentation des Ag peptidiques complexés aux molécules du CMH de type I ou II - Utilisation en vaccin cellulaire : immunothérapie antitumorale	